

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

N° 198

FACULTÉ DE MÉDECINE

TRAITEMENT
de certains
Syndromes Anémiques et Hémorragiques
par
L'OPOTHÉRAPIE MÉDULLAIRE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 29 Septembre 1944

PAR

CHARLES ROGER

Croix de Guerre 1939-1940

Né à Perpignan (Pyr.-Or.) le 14 juin 1919

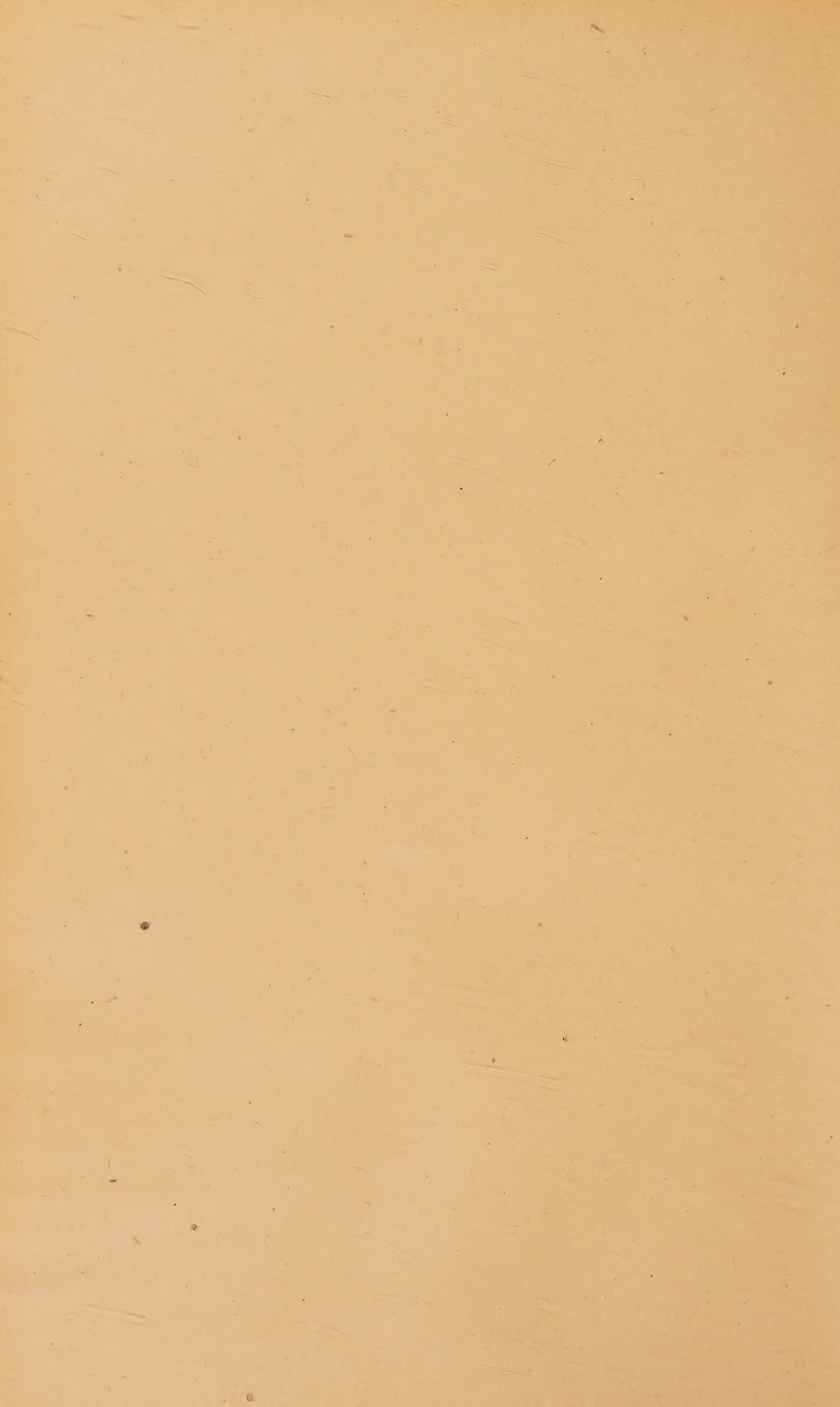
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. GIRAUD, Doyen, <i>Président.</i>	}	<i>Assesseurs</i>
		VIDAL, Professeur.		
		BERT, Agrégé.		
		LAFONT, Agrégé.		

PERPIGNAN

IMPRIMERIE DU MIDI, 14, RUE DE LA LOCE

1945



Traitement de certains Syndromes Anémiques et Hémorragiques
par l'Opothérapie Médullaire

TRAITEMENT
de certains
Syndromes Anémiques et Hémorragiques
par
L'OPOTHÉRAPIE MÉDULLAIRE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 29 Septembre 1944

PAR

CHARLES ROGER

Croix de Guerre 1939-1940

Né à Perpignan (Pyr.-Or.) le 14 juin 1919

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. GIRAUD, Doyen, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		VIDAL, Professeur.		
		BERT, Agrégé.		
		LAFONT, Agrégé.		

PERPIGNAN
IMPRIMERIE DU MIDI, 14, RUE DE LA LOGE
—
1945

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie ..	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médéc. expériment.	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médic. et clin. propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
—	GIRAUD, <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale	MASSABAU, <i>assesseur</i> .
—	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies ment. et nerveuses ..	EUZIERE, <i>doy. hon.</i>
Clinique des maladies des enf. et hyg. 1 ^{er} âge.	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires ...	JEANBRAU.
Clinique gynécologique	AIMES.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino lar. et chir. maxillo-fac.	TERRAÇOL.

Charges de cours :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE, VIRES,
BOSC, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE.

Chargés d'enseignements complémentaires

Chimie	MM. MONNIER, <i>agrégé</i> .	Clinique de la tuberculose	MM. VIDAL, <i>professeur</i> .
Microbiologie ...	CARRERE, <i>agrégé</i> .	Pathologie et propé. chirur.....	MOURGUE-MOLINÉS, <i>agrégé</i> .
Hist. nat. méd..	HARANT, <i>agrégé</i> .	Pathol. chirur....	TRUC, <i>agrégé</i> .
Pharmacologie ..	HARANT, <i>agrégé</i> .	Chirurgie expér..	GUIBAL, <i>agrégé</i> .
Pathologie médic.	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Médecine, opérat.	ROUX, <i>agrégé</i> .
—	BERT, <i>agrégé</i> .	Accouchements ..	CADERAS DE KERLEAU, <i>agrégé</i> .
Propédeutiq. méd.	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Stomatologie	HOUPERT, <i>doct. en méd.</i>
Clinique interne.	PUECH, <i>profes.</i>		
Clinique des mal. contagieuses ...	JANBON, <i>profes.</i>		

Agrégés en exercice

Médecine	MM. P. RIMBAUD.	Chirurgie	MM. MOURGUE-MOLINÉS.
—	BOUCOMONT.	—	GUIBAL.
—	BERT.	—	ROUX.
—	LAFON, <i>chargé d'agr.</i>	Urologie	TRUC.
Chimie	MONNIER.	Accouchements..	CADERAS DE KERLEAU.
Bactériologie ...	CARRERE.		
Hist. nat. médic..	HARANT.		

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Humble et respectueux hommage
d'affection et de reconnaissance pour
les constants sacrifices qu'ils se sont
imposés pour moi.*

A MA FIANCÉE

A MA TANTE

*qui a su être pour moi une auxiliaire
dévouée et affectueuse.*

A TOUS LES MIENS,

A MONSIEUR LE DOCTEUR VIRES,
Professeur honoraire de Clinique Médicale,

*qui par ses précieux conseils et son encourage-
ment m'a initié à ma future tâche.*

*Qu'il veuille bien trouver ici un faible
témoignage de toute ma gratitude.*

A MES AMIS.



A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A MONSIEUR DE DOCTEUR TH. DESMONTS,
Docteur en Médecine,
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Chef de Clinique à la Faculté de Montpellier,

*qui par son obligeance a apporté son
précieux concours à l'observation des
malades. Qu'il trouve ici l'hommage
de tous mes remerciements et de ma
profonde sympathie.*

A MES JUGES.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR GIRAUD,
Doyen de la Faculté de Médecine,
Professeur de Clinique Médicale,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre 1914-1918 et 1939-1940,

*qui m'a fait un très grand honneur
en acceptant la présidence de cette thèse.
Hommage de ma respectueuse admiration
et de mon entier dévouement.*

TRAITEMENT

de certains

SYNDROMES ANÉMIQUES et HÉMORRAGIQUES

par

L'OPOTHÉRAPIE MÉDULLAIRE

*« Guérissez de la manière seule
qu'il convient à chacun d'être guéri. »*

LA BRUYÈRE.

I

DÉFINITION

L'opothérapie médullaire consiste soit en ingestion de moelle osseuse de veau fraîche et crue à raison de 20 gr. à 80 gr. par jour, soit en injection d'extraits médullaires à partir de pulpe foétale de veau.

HISTORIQUE

L'opothérapie médullaire apportant un élément naturel et physiologique à l'organisme morbide, c'est-à-dire au moment où il est en lutte avec des facteurs de déséquilibre de ses fonctions, constitue une méthode de choix pour réaliser cette « Nature médicatrice qui traduit la tendance de l'organisme vivant à reprendre le rythme de l'état hygide » ou d'après le professeur VIRET : « Cette activité médicatrice de l'organisme qui dépend de lui-même, qui est soumise aux lois générales qui régissent tout organisme vivant et dont l'intervention en est modifiée selon les exigences de tel ou tel cas particulier ».

BROWN SEQUARD et d'ARSONVAL ont pensé les premiers, en 1891, que l'opothérapie médullaire devait avoir une action antianémique. Dans les années suivantes, son action antianémique a été particulièrement étudiée par les Anglo-Saxons.

FRASER, en 1894, rapporte dans le *British Medical Journal*, l'observation d'une anémie intense qui s'était accompagnée de fièvre au début, anémie non hypochrome, semble-t-il, sans mégalocytose après l'échec de la thérapeutique martiale et de la thérapeutique arsenicale, le malade n'avait plus que 843.000 hématies, 18 % d'hémoglobine et le nombre des plaquettes était diminué. Après trois semaines de traitement par la moelle osseuse crue, le nombre des globules rouges atteint 1.800.000 et 3.400.000 avec 75 % d'hémoglobine au bout de deux mois.

BIGGER rapporte dans *The Lancet* l'observation d'une anémie splénique améliorée par l'opothérapie médullaire.

BARRS signale deux anémies extrêmes avec langue pâle et sèche, mais avec présence d'acide chlorhydrique libre dans l'estomac, 900.000 hématies et macrocytes, rapidement améliorées et guéries par l'opothérapie médullaire.

HAMILTON a vu deux anémies sévères guéries par un extrait glycéринé de la moelle osseuse.

BILLING n'a obtenu qu'une amélioration modérée avec un extrait de moelle osseuse au cours de deux chloroses et, au cours de deux anémies pernicieuses, la légère amélioration obtenue au début ne s'est pas maintenue.

HUNT n'a pas obtenu de résultat bien appréciable avec l'opothérapie médullaire au cours de trois anémies avec anisocytose et augmentation de la valeur globulaire.

MANN obtient de bons résultats dans le traitement de deux hémophiles avec un extrait de moelle osseuse ainsi que chez un malade qui avait eu plusieurs hématomés.

DRUMONT n'obtient qu'une amélioration très passagère au cours du traitement d'un grand anémique par la moelle osseuse.

DANFORTH QUINE signale l'intérêt de l'opothérapie médullaire dans le traitement des anémies et BRUNTON avoue une anémie améliorée par le traitement combiné de la moelle osseuse et de l'arsenic.

DANILEWSKY et SELENSKI font une étude expérimentale de l'action de la moelle osseuse et de la rate.

En 1905, MENETRIER, AUBERTIN et BLOCH rapportent, à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, l'observation d'une malade atteinte d'une anémie très intense, 683.000 hématies avec poïkilocytose, anisocytose et mégaloctose, rapidement améliorée par l'opothérapie médullaire qui a permis de voir augmenter le nombre des hématies de 683.500 le 22 décembre à 3.010.000 le 31 janvier.

COURTOIS, SUFFIT et FERRAND obtiennent une amélioration passagère par l'opothérapie médullaire au cours d'une anémie pernicieuse, mais ce traitement est resté sans action quand l'anémie a recommencé à s'accroître.

L'étude de l'action de l'opothérapie médullaire a été en partie abandonnée devant les résultats obtenus par l'hépatothérapie. Cependant, LEAKE signale qu'il a obtenu des résultats appréciables par l'opothérapie médullaire dans le traitement de 120 cas d'anémies, principalement des anémies hypoplastiques en se servant de tablettes de moelle osseuse et de rate en parties égales: 67 cas ont été améliorés d'une façon notable.

STURGISS, rappelant les observations de LEAKE, estime qu'à son avis les résultats obtenus par l'opothérapie médullaires sont moins constants que ceux obtenus par l'hépatothérapie.

LAMBIN, dans son rapport au Congrès de Médecine de Montpellier, considère que l'action de la moelle osseuse au cours de la maladie de BIERMER est discutable, qu'au cours de la chlorose, le traitement martial doit garder la première place et que, dans les anémies secondaires, il est bien difficile d'apprécier le rôle réel de l'action de l'opothérapie médullaire.

VAQUEZ et AUBERTIN, au contraire, ont presque toujours constaté une amélioration passagère au cours des anémies pernicieuses et ont l'impression que dans les anémies secondaires l'opothérapie médullaire agit plus rapidement que la médication arsenicale.

Depuis, WATKINS et H. GIFFIN ont obtenu un résultat favorable avec l'opothérapie médullaire sous forme de moelle osseuse crue au cours de 50 cas d'anémies hypoplastiques sur 98 en 1930 et ils ont guéri par l'opothérapie médullaire 17 angines avec agranulocytose sur 20, en 1937.

MARBERG et WILES, en 1937, ont obtenu des résultats favorables au cours de quatre cas de leucopénies et de six cas d'angines agranulocytaires, en administrant, par voie buccale, une solution huileuse d'un extrait de moelle osseuse obtenu par hydrolyse.

DREVERMANN et GARDNER signalent les bons résultats obtenus, au cours d'angines agranulocytaires, avec un extrait de moelle osseuse.

ZICHIS, lui aussi, a obtenu un extrait médullaire doué d'une forte action granulopoïétique et VERVLOET, en 1937, a vu la moelle osseuse exercer une forte action antihémorragique.

COOKE a essayé l'opothérapie médullaire au cours de la thérapeutique de la leucémie aigüe et, dans un autre ordre d'idées, WAHL s'est servi de l'opothérapie médullaire pour rendre plus favorable l'évolution de la fièvre typhoïde.

Des travaux expérimentaux ont donné des résultats assez discordants. Toutefois, dans l'ensemble, la moelle osseuse a donné des résultats assez médiocres dans les anémies expérimentales, surtout au cours des syndromes hémorragiques.

De cet ensemble de travaux, il ressort que la moelle osseuse a une action au cours de l'anémie de BIERMER ; mais cette action n'est ni aussi puissante, ni aussi régulière que celle obtenue avec l'hépatothérapie et avec le fer, et surtout elle ne se reproduit pas au cours des récidives. Par contre, il semble bien que son action au cours des anémies hypoplastiques et des agranulocytoses ne

soit pas à négliger. Les observations au cours desquelles l'opothérapie médullaire a donné les meilleurs résultats semblent ressortir de ces types d'anémies.

Rappelons toutefois que CHEVALLIER, dans son Cours, en 1937, signale que l'opothérapie médullaire donne quelquefois des résultats dans l'anémie maligne intermédiaire, alors que les autres traitements tels que l'hépatothérapie, la levure de bière, le fer restent sans action.

Les recherches poursuivies par MM. G. GIRAUD et TH. DESMONTS, tout en confirmant l'essentiel des conclusions antérieurement acquises leur ont permis de serrer de plus près les indications de l'opothérapie médullaire. Le point de départ de ces recherches date du jour des résultats remarquables qu'ils ont obtenus au cours d'une anémie post-chrysothérapique.

Et, dans un article paru dans *Le Sang*, en 1941, ils ont conclu que l'emploi de la moelle osseuse est de toute nécessité dans certaines anémies aplastiques, alors que l'hépatothérapie et le traitement martial restent sans action ; cette opothérapie constitue un bon adjuvant au cours des anémies post-hémorragiques et de l'anémie de BIERMER.

« La thérapeutique étant la science des indications et l'art de les remplir auprès des malades », selon M. le Professeur VIRES, il faudra, au cours du traitement des diverses anémies et des syndromes hémorragiques, assouplir l'emploi des divers moyens de redressement de l'état morbide en mettant tour à tour en vedette tel facteur physiologique sanguin. C'est ainsi que l'opothérapie médullaire, en relation avec les moyens habituels de lutte antianémique tels que les extraits de foie et le fer, va nous apparaître :

- a) soit comme un traitement de nécessité ;
- b) soit comme un traitement d'appoint ;
- c) soit comme remplissant des indications spéciales.

II

OBSERVATIONS

Observations de Dixon Mann

DIXON MANN pensant que la moelle rouge de l'os est probablement l'agent principal agissant sur la production des globules rouges, il semble que si l'on introduit l'extrait de cette substance dans l'organisme humain en état d'anémie, on peut constater la stimulation de la fonction hémopoïétique de la rate.

Le premier cas dans lequel cet auteur a essayé l'extrait médullaire était celui d'un petit garçon hémophile. Cet enfant était souvent hospitalisé à la suite d'accidents fréquents d'hémorragies; traité par le fer et l'arsenic avec une alimentation appropriée, l'enfant gardait toujours son teint pâle anémique. A son dernier séjour, l'examen du sang montre 3.800.000 globules rouges. Après trois semaines d'opothérapie médullaire, sans autre traitement, on a pu compter 4.190.000 globules rouges et, une semaine après, 4.500.000. L'enfant reprenait un teint frais et rose.

Dans un second cas, il s'agit d'une jeune femme de 20 ans. A son entrée à l'hôpital, son anémie était de 3.700.000 globules rouges; trois semaines après l'opothérapie médullaire, le nombre des globules rouges était monté à 4.000.000. Ce qui permettait de dire à DIXON MANN : « Je suis content des résultats obtenus et j'attire l'attention des praticiens dans la valeur réelle de l'opothérapie médullaire. C'est le traitement de l'anémie même due à une perte abondante de sang dans le cas de *placenta prævia*, d'hémorroïdes, etc... ».

Observations de Ralf-Stockman

D'autres observations faites par RALPH-STOCKMAN à l'Hôpital Royal permettent d'étudier le cas d'une femme de 41 ans, hospitalisée pour ménorragie et moelena. A son admission à l'hôpital, l'examen du sang montre :

1.400.000 hématies, 20 % d'hémoglobine.

Après administration de fer et d'arsenic :

1.700.000 hématies, 30 % d'hémoglobine.

Après opothérapie médullaire, sans autre médication :

1.200.000 hématies, 15 % d'hémoglobine.

On n'a pu continuer le traitement à cause du dégoût qu'il a soulevé ; mais en reprenant le traitement martial et arsenical avec un peu de moelle osseuse, on a pu enregistrer des résultats surprenants : une amélioration nette, un rétablissement rapide.

• *Observations de Barrs*

« Le cas d'anémie pernicieuse suivant, dit BARRS, quoiqu'il soit le seul dans mon observation personnelle, me semble digne d'être publié car là où la médication arsénicale est restée inactive, la moelle osseuse a battu le record dans le rétablissement des éléments figurés du sang en peu de temps ».

W. R..., mineur, 43 ans, entre à l'hôpital pour pâleur extrême, faiblesse, insomnie, fait de temps en temps du délire. Pas de paludisme, pas d'antécédents syphilitiques, pas d'intoxication par le plomb.

Les troubles ont commencé un an avant son admission à l'hôpital par de la faiblesse, de la torpeur, des vomissements, de la maigreur très poussée, malgré le régime et son appétit. Il tombe alors profondément malade, pâleur intense sur toute la surface du corps, un œdème important des membres inférieurs, les

muqueuses sont décolorées. On ne signale rien par ailleurs. L'état grave du malade ne permet pas de faire un examen complet et poussé.

C'est alors qu'on administre une forte dose d'arsenic qui ne donne aucun résultat. Contrairement à une amélioration, l'état du malade s'aggrave. Devant l'échec de la médication arsenicale on a recours à l'opothérapie médullaire et, en deux mois, on observe une amélioration réelle : les troubles sont amendés, on assiste à une recoloration des téguments et des muqueuses, à une disparition de l'œdème et des vomissements, le sujet, petit à petit, reprend sa force. Le nombre des hématies passe successivement de 1.500.000 à 4.750.000 pour atteindre 5.000.000.

Chez les auteurs anglo-saxons et de l'avis de JOHN BILLINGS, l'emploi de la moelle osseuse dans les cas d'anémie et dans certains cas de maladies du sang était probablement encouragé par le succès obtenu dans le traitement du myxœdème à l'aide d'extraits thyroïdiens.

La moelle est, d'après BILLINGS, la meilleure substance pour une régénération de tous les éléments figurés du sang. Une diminution du nombre des globules rouges pouvant être due à une destruction excessive ou à un abaissement de l'activité de formation des éléments, l'administration de la moelle osseuse apporte le stimulant nécessaire au fonctionnement des organes hématopoïétiques et relève ainsi rapidement la perte ou la baisse du nombre des globules rouges.

A. — CAS CONCERNANT LES ANÉMIES POST-HÉMORRAGIQUES

Observation d'un cas d'anémie aplastique dans lequel on a toutefois constaté des hémorragies et pouvant rentrer ainsi dans le cadre des aleucies hémorragiques faite par MM. G. GIRAUD et TH. DESMONTS et rapportée dans la thèse de DOUCET-BOUAS (p. 27).

I. — Une jeune femme de 28 ans, sans antécédents héréditaires et collatéraux notables, est mère d'un enfant de 7 ans et demi bien portant; elle a présenté une broncho-pneumonie à l'âge de 9 ans et a été réglée à 12 ans. A la suite de son accouchement, la malade présente une métrite. Deux mois après le début de cette métrite, la malade se plaint de douleurs articulaires particulièrement intenses au niveau des hanches et des genoux et aboutissant à une ankylose partielle avec impotence fonctionnelle. Divers traitements anti-rhumatismaux sont employés sans succès et à la fin du traitement par les sels d'or, la malade ressent une sensation de lassitude intense, un état subfébrile s'installe. Deux semaines après, la malade présente une angine pultacée avec adénopathie bi-latérale et fièvre intense. Avec cette angine apparaissent des hémorragies multiples. L'angine et l'adénopathie rétrocedent rapidement, mais la fièvre et les hémorragies persistent.

A son entrée à l'hôpital, la malade est très affaiblie, très pâle, se plaint d'une diminution de l'acuité visuelle. La température oscille. La malade est, de plus, en plein syndrome hémorragique. Les bruits du cœur sont assourdis, rapides, la tension artérielle est de 12-5, la respiration rapide. Le foie ne dépasse pas le rebord costal. La rate est percutable sur deux travers de doigts. Les urines sont d'abondance normale sans albumine.

Myélogramme : Moelle très pauvre en hématies nucléées, contient plus d'éléments des séries lymphocytaires et monocytaires que des séries érythroblastiques et myéloïdes. Anisocytose relative, pas de polychromatophilie.

Hématies nucléées 1 % des éléments nucléés,
0,75 de basophiles et de polychromatophiles,
0,25 % d'éosinophiles.

Série myéloïde	25,75 % des éléments nucléés
Myeloblastes	0,75 %
Promyélocytes.....	0,75 %
Myélocytes neutrophiles.....	5 %
Métamyélocytes neutrophiles	1 %
Polynucléaires neutrophiles	19 %
Plasmocytes	2,25 %
Lymphocytes	41,25 %
Moyens monocléaires	0,25 %
Monocytes	4,50 %
Monocytes à tendance plasmocytaire.....	0,50 %
Temps de coagulation .	40 minutes.
Temps de saignement :	10 minutes.
Caillot irrétractible.	
Signe du lacet positif.	

Le diagnostic d'Aleucie hémorragique post-chrysothérapique est donc porté.

Les traitements anti-hémorragiques usuels restent sans action sur le syndrome hémorragique, mais la transfusion médullaire arrête, d'une façon de plus en plus prolongée, les diverses hémorragies, pour aboutir à l'arrêt définitif. Cependant, malgré le traitement par le fer et les extraits hépatiques, la reglobulisation ne se fait pas.

Mais l'administration quotidienne de 100 à 150 grammes de moelle osseuse, fraîche et crue, associée à l'hépatothérapie, améliore l'état général : les lipothymies disparaissent, le nombre des hématies passe, en 14 jours, de 750.000 à 1.560.000.

On interrompt le traitement par la moelle osseuse en poursuivant le traitement par l'hépatothérapie et les hématies tombent à 1.440.000 et les leucocytes à 3.000.

Une reprise de l'opothérapie médullaire associée à l'hépatothérapie fait monter le nombre des hématies à 2.120.000. Les règles sont d'abondance normale.

On interrompt, ensuite, l'hépatothérapie tout en continuant l'opothérapie médullaire et le nombre des hématies continue à monter régulièrement pour atteindre 3.000.000 malgré une diète d'un jour.

Une nouvelle tentative de suppression de la moelle osseuse produit une chute du nombre des hématies et une reprise du traitement médullaire reproduit une augmentation.

La malade prend deux comprimés d'aspirine déclenchant chez elle une métrorragie de deux jours et une chute des hématies plus forte que pendant les règles normales. Cet incident montre que malgré l'amélioration de son état, la malade reste toujours sensible à des produits toxiques pouvant déclencher chez elle un syndrome d'aleucie hémorragique.

L'irrégularité du traitement par la moelle osseuse pendant les jours suivants maintient stationnaire le nombre des hématies.

Puis la moelle osseuse, prise régulièrement, accroît régulièrement le nombre des hématies jusqu'à 5.077.000.

La malade, qui a cessé toute médication, possède un nombre d'hématies stabilisé à un chiffre supérieur à 5.000.000. En outre, le fait de prendre de l'aspirine ne déclenche plus chez elle d'accidents hémorragiques et anémiques.

II. — *Cas d'anémie post-hémorragique* : Observé par MM. G. GIRAUD et TH. DESMONTS, rapporté dans la thèse de DOUCET-BOUAS (p. 39).

M. M. P..., 33 ans, atteint d'anémie intense à son entrée à l'hôpital. Le malade est pâle, aux muqueuses décolorées et présente un souffle cardiaque anémique. Le foie ne déborde pas le rebord costal, La rate est percutable sur trois travers de doigts.

A l'interrogatoire et après la radio, on a la confirmation du diagnostic d'un ulcus gastrique apparu depuis deux ans.

Examen Hématologique :

Hématies : 1.360.000.

Leucocytes : 9.000.

Polynucléaires neutrophiles	90 %
Lymphocytes	4 %
Moyens mononucléaires	0,05 %
Monocytes hyalins	2 %
Monocytes à tendance plasmocytaire ..	3,50 %

Ponction sternale 49,75 % d'hématies nucléées.

A partir du huitième jour, le traitement par l'opothérapie médullaire est réalisé par l'administration quotidienne de 100 gr. de moelle osseuse fraîche et crue. Très rapidement la restauration sanguine se fait.

Huit jours après, le nombre des hématies passe de 1.360.000 à 2.240.000.

Six jours après, de 2.240.000 à 4.048.000.

Sept jours après, de 4.048.000 à 4.684.000. La valeur globulaire est de 0,78.

Quatorze jours après, le nombre des hématies passe de 4.684.000 à 5.200.000. La valeur globulaire est de 0,8. Parallèlement, la résistance globulaire passe de 6,5 % et 3,5 % à 5 % et 3 %.

Un mois et demi après le traitement, le malade sort de l'hôpital. Examiné à nouveau vingt jours après, il présente un excellent état général et 5.400.000 hématies.

III. — Il m'a été permis, dans le service de M. le Professeur GIRAUD, d'observer, en collaboration avec M. le Docteur DESMONT, le cas suivant d'anémie post-hémorragique :

P..., 50 ans, est hospitalisé le 2 août 1943, avec un syndrome anémique des plus graves; l'interrogatoire apprend que cette anémie a été précédée par un mélæna.

A son entrée, le malade est très pâle, se plaint de lypothimies. Le nombre des globules rouges est de 750.000 avec 38.000 leucocytes dont 83 % de polynucléaires neutrophiles; l'azotémie est de 1 gr. 50, elle baissera rapidement dans les jours qui suivront.

Le malade est mis en traitement par l'opothérapie médullaire per os et l'hépatothérapie à raison de 4cc. d'hépatrol par jour.

Son état général s'est amélioré très rapidement, l'anémie a rétrocedé et, le 21 août, le malade a 4.600.000 hématies.

L'examen radiologique du 26 août montre des signes d'ulcus gastrique. Il est toutefois à signaler que le malade n'a jamais eu de signes en faveur d'un ulcère d'estomac ni avant, ni à cause du syndrome hémorragique.

B. — ESSAI DE L'OPOTHÉRAPIE MÉDULLAIRE COMME TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BIERMER

Dans la thèse de DOUCET-BOUAS nous relevons *les deux premiers cas suivants* qui ont fait l'objet d'une communication de MM. G. GIRAUD, J.-M. BERT, P. MAS et TH. DESMONTS, le 16 janvier 1942.

IV. — D. G... : Depuis un an et demi le malade présente une asthénie marquée avec amaigrissement. Il y a un an, apparition de la coloration ictérique des téguments et des conjonctives. Actuellement, le sujet présente : une pâleur extrême avec décoloration des muqueuses, une asthénie marquée, une température de 38°, une langue décapillée, un foie et une rate de dimensions normales, les bruits du cœur sont assourdis, souffles anémiques cardiaque et vasculaire, tension artérielle 13-4.

Examen hématologique :

Hématies	1.452.000
Hémoglobine	32 %
Valeur globulaire	1,10
Anisocytose intense	
Quelques mégaloctes	
Leucocytes	5.100
Polynucléaires neutrophiles.....	70,5 %
Polynucléaires éosinophiles.....	2,5 %
Lymphocytes	8 %
Moyens mononucléaires.....	2 %
Monocytes hyalins ..	8,5 %
Monocytes à tendance plasmocytaire	7,5 %
Hémocytoblastes	0,5 %
Hématies nucléées à protoplasma basophile	0,5 %
Un mégaloctes à protoplasma éosinophile	
Hématies nucléées à protoplasma polychromatophile	0,5 %
Ponction sternale.	

La ponction sternale ramène une goutte de pulpe presque pure, mais elle contient très peu de mégacaryocytes, on est surtout frappé par l'énorme proportion de mégaloblastes à noyau perlé (le quart des éléments nucléés).

Hémocytoblastes géants	3,5 %
Mégaloblastes basophiles	25,5 %
Mégaloblastes polychromatophiles..	3,5 %
Mégaloblastes éosinophiles.....	3,5 %
Mégaloblastes en mitose.....	1 %
Hémocytoblastes basophiles	5,75 %
Macroblastés polychromatophiles...	1,25 %
Macroblastés éosinophiles	3,5 %
Histiocytes	2 %
Myéloblastes	3 %
Métamyélocytes	2,5 %
Polynucléaires	19,25 %
Polynucléaires éosinophiles.....	2 %
Lymphocytes	2 %

On commence le traitement par la méthode de WIPPLE.

Deux jours après le nombre des hématies est de 960.000, le taux de l'hémoglobine est de 29 %, la valeur globulaire de 1,5 %.

Le malade reçoit alors 8 cm³ d'extraits hépatiques par jour et l'on associe en outre à l'hépatothérapie, l'opothérapie médullaire sous forme de 80 grammes par jour de moelle osseuse.

Le nombre des hématies est de 1.040.000, la fièvre a disparu. Le malade atteint 1.576.000 hématies, puis 2.405.000.

On diminue l'hépatothérapie, par contre, le traitement par l'opothérapie médullaire est poursuivi. Le nombre des hématies augmente, on note successivement : 2.640.000 hématies, 3.206.000, 3.786.000, 4.400.000, 4.700.000. A ce moment, on interrompt les deux formes de traitement, le nombre des hématies tombe à 4.384.000. A la reprise des deux traitements, le nombre des hématies s'élève alors rapidement. On note 4.940.000 hématies, 5.126.000, 5.356.000, le taux de l'hémoglobine est à 95 %, la valeur globulaire à 0,9. Le malade quitte l'hôpital.

Dix jours après le malade est revu dans le service du professeur GIRAUD, le nombre de ses hématies est stabilisé à 5.620.000 par millimètre cube, le taux de l'hémoglobine à 100 %.

V. — *M^{me} C. A...*, malade de 59 ans, ayant présenté un premier épisode anémique amélioré par l'hépatothérapie. Deux ans après, l'état général de la malade s'altère : des douleurs vertébrales et des faiblesses.

A son hospitalisation dans le service du professeur GIRAUD, la malade présente une pâleur des téguments et une décoloration des muqueuses; elle est amaigrie, très faible, on entend des souffles anémiques cardiaques et vasculaires, les bruits du cœur sont assourdis, la température est vers 38°, la tension 11-6, la langue est décapillée, la rate n'est ni palpable, ni percutable, le foie déborde de trois travers de doigts le rebord costal. L'appétit est conservé.

Examen du sang :

Hématies	1.520.000
Hémoglobine	37 %
Valeur globulaire	1,2 %
Anisocytose avec macrocytose et et présence de quelques mégalyocytes	
Leucocytes	4.500
Polynucléaires neutrophiles	53,5 %
Lymphocytes	20 %
Moyens mononucléaires	4 %

Ponction sternale :

Hématies nucléées	53 %
Hémocytoblastes	6 %
Mégalyoblastes polychromatophiles..	3 %
Normoblastes polychromatophiles ..	6 %
Myéloblastes	3 %
Promyélocytes neutrophiles	3 %
Myélocytes neutrophiles	3 %
Polynucléaires neutrophiles	3 %

Métamyélocytes neutrophiles	3 %
Lymphocytes	3 %
Monocytes hyalins	1 %

La malade est traitée par l'hépatothérapie à faible dose. Dix jours après on note : 1.250.000 hématies, puis 1.600.000, enfin 2.200.000.

Hépatothérapie et moelle osseuse donnent 2.668.000 hématies.

Un mois après : 4.840.000 hématies. A partir de cette date, on ne traite la malade qu'à l'hépatothérapie. A 4.940.000 hématies, on reprend l'opothérapie médullaire et le nombre des hématies monte à 5.560.000 et le taux de l'hémoglobine est de 100 %.

3^e cas de la maladie de Biermer observé par MM. Giraud et Th. Desmots (Thèse de DOUCET-BOVAS).

VI. — *M. S. M...*, malade de 54 ans, traité pour la première fois par l'hépatothérapie pour syndrome anémique. Il est par la suite soumis à un traitement d'entretien par les extraits hépatiques, Sans les extraits hépatiques, le malade pâlit. Un an après, il entre à nouveau dans le service du professeur GIRAUD et les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

Examen du sang :

Hématies : 1.192.000; valeur globulaire: 1,4; leucocytes: 3.900.

Ponction sternale : Nombreux mégalo blasts (8 %).

Le traitement par les extraits hépatiques par voie intrasternale fait monter le nombre des hématies à 1.800.000.

L'administration seule de 40 à 50 grammes de moelle osseuse fraîche et crue par jour n'empêche pas la chute progressive des hématies à 1.090.000.

Observations que j'ai pu faire dans le service du professeur Giraud avec la collaboration du docteur Th. Desmonts sur la maladie de Biermer :

VII. — *Un malade de 50 ans*, hospitalisé le 27 juillet 1943 pour une anémie intense avec anasarque, se plaint depuis 1942 d'un affaiblissement progressif, d'une pâleur croissante et il a fait au début de juillet 1943, un syndrome d'anasarque avec œdème des membres inférieurs et ascite.

A son hospitalisation, la pâleur très intense est d'une blancheur ivoirine, la langue est complètement décapillée, lisse, les membres inférieurs sont infiltrés d'œdème, le malade marche avec difficulté, ses réflexes rotulien et achilien sont exagérés, il présente un babinski bilatéral.

Le diagnostic de maladie de BIERMER avec syndrome neuroanémique s'impose.

L'examen hématologique montre une anémie intense avec augmentation de la valeur globulaire, macrocytose et présence de quelques mégalocytes dans le sang.

1.060.000 hématies par millimètre cube de sang.

Valeur globulaire : 1,3.

Leucocytes : 4.000.

Polynucléaires neutrophiles : 52 %.

Le myélogramme montre de nombreuses hématies nucléées (10 %) et quelques mégaloblastes.

Du 1^{er} au 15 juillet, le malade reçoit chaque jour une injection de 10 centimètres cubes d'hépatrol correspondant à 300 grammes de foie de veau et une injection d'extrait médullaire Chôay correspondant à 1 gr. 5 de moelle fraîche de fœtus de veau; le nombre des globules rouges passe de 1.030.000 le 1^{er}, à 2.240.000 le 16 juillet. Le 16 juillet, l'opothérapie médullaire est interrompue par nécessité et, malgré la continuation de l'hépatothérapie, la reglobulisation s'arrête; le 23 juillet, on ne trouve plus que 2.030.000 hématies.

L'opothérapie médullaire est reprise à partir du 23 juillet jusqu'au 2 août et le nombre des globules rouges atteint 3.300.000 le 4 août.

L'opothérapie médullaire est à nouveau interrompue le 4 août et, malgré la continuation de l'hépatothérapie, le nombre des globules rouges n'est plus que de 3.000.000 le 30 août.

L'opothérapie médullaire est à nouveau reprise le 1^{er} septembre et, du 1^{er} au 20 septembre, le malade reçoit chaque jour 5 centimètres cubes d'extraits médullaires correspondant à 1 gr. 5 de pulpe fœtale fraîche de veau, on lui injecte en même temps 10 centimètres cubes d'hépatrol.

Ainsi, le 20 septembre, le malade a 5.600.000 hématies par millimètre cube de sang et 100 % d'hémoglobine. Le 20 septembre, le malade quitte l'hôpital. Chez ce malade qui a toujours reçu la même quantité d'hépatrol, on voit que chaque fois qu'on reprend l'opothérapie médullaire, la reglobulisation s'active et qu'elle cesse quand le malade ne reçoit que l'hépatothérapie. L'œdème a presque complètement disparu quand le malade quitte l'hôpital, il marche plus facilement, mais les réflexes rotuliens restent exagérés et le Babinski persiste.

A la sortie de l'hôpital le malade n'a pas suivi son traitement d'une façon régulière du 5 au 15 octobre. Il a cessé tout traitement le 15 octobre et l'on n'a plus trouvé que 3.180.000 hématies.

L'interruption de tout traitement provoque donc une chute globulaire beaucoup plus rapide que la seule interruption de l'opothérapie médullaire. Pendant les périodes où le malade reçoit à la fois un traitement par l'opothérapie médullaire et l'hépatothérapie, le nombre des globules rouges tend à augmenter ; il diminue, au contraire, dès que l'on cesse l'opothérapie médullaire.

Observation faite avec MM. R. Marot et Th. Desmonts :

VIII. — *Une malade de 43 ans, traitée depuis 3 ans, par l'association de l'hépatothérapie et de l'opothérapie médullaire sous forme d'extrait injectable qui a permis d'obtenir un gain notable*

dans la reglobulisation alors que l'hépatothérapie — il est vrai insuffisante en raison des circonstances — ne permettait pas de dépasser un palier de 3.000.000 de globules rouges par millimètre cube de sang.

Cette malade, ainsi traitée depuis trois ans pour une anémie de BIERMER, est hospitalisée à nouveau le 23 septembre 1943 au cours d'une poussée anémique. Dès l'examen, on est frappé par la pâleur de la malade, la langue est lisse, les urines sont pâles et abondantes, la faiblesse des membres inférieurs est grande, avec diminution des réflexes tendineux. Ces signes font porter le diagnostic de maladie de BIERMER avec syndrome neuro-anémique.

L'examen hématologique confirme le diagnostic en montrant une anémie intense très hyperchrome.

Hématies	1.500.000
Valeur globulaire	1,8
Hématies nucléées	3 %
Leucocytes	2.500
Polynucléaires neutrophiles	45 %
Polynucléaires éosinophiles	3 %

Le traitement par des injections d'hépatrol correspondant à 30 grammes de foie de veau et par des transfusions sanguines à raison d'une, puis de deux par semaine, a permis d'arrêter la déglobulisation; mais le nombre des globules rouges n'augmente pas, la valeur globulaire reste élevée entre 1,7 et 2, le nombre des hématies oscille entre 1.500.000 et 1.700.000.

Le 25 décembre, on remplace l'hépatrol par l'hépagyl correspondant à 40 grammes de foie de veau. Sous l'action de ce traitement, le nombre des globules rouges augmente et passe de 1.700.000 à 2.990.000.

Le 11 janvier 1944, la valeur globulaire est de 1,4, mais le nombre des hématies se maintient en palier. Le 25 janvier, on compte 3.060.000 hématies, la valeur globulaire est de 1,35.

La ponction sternale faite à ce moment confirme le diagnostic de maladie de BIERMER en montrant quelques mégalo blastes.

Le 25 janvier, on supprime les transfusions de sang et, pendant 14 jours, on fait tous les jours à la malade une injection d'extrait médullaire Choay concentré, correspondant à 1 gramme d'extrait en plus de l'hépagyl.

Sous cette double action, le nombre des globules rouges monte jusqu'à 4.030.000 le 1^{er} février, avec une valeur globulaire de 1,1 et 4.800.000 le 8 février, avec une valeur globulaire de 1,1. On trouve 5.600 leucocytes, dont 60 % de polynucléaires neutrophiles, 1.200.000 hématies, 15 % d'hémoglobine.

C. — OBSERVATIONS DE PURPURAS

IX. — *Cas de purpura anaphylactique* observé par MM. GIRAUD et TH. DESMONTS et publié dans la thèse de DOUCET-BOUAS :

Il s'agit d'une jeune femme de 28 ans soignée pour un purpura anaphylactique apparaissant régulièrement quelques minutes après le repas du soir. Ce purpura est caractérisé par une sensation de prurit, puis l'apparition d'un placard érythémato-urticarien et enfin la formation d'ecchymose siégeant principalement au niveau des cuisses et de l'avant-bras.

Le nombre des hématies est de 4.400.000.

Le taux de l'hémoglobine de 75 %.

Le nombre des leucocytes de 4.000.

75.000 plaquettes, temps de saignement, 4'30'', temps de coagulation, 25'. Le caillot est rétractile. La malade est traitée par l'opothérapie médullaire (40 grammes de moelle osseuse fraîche et crue par 24 heures pendant 22 jours). Le 1^{er} octobre, la malade ne présente plus d'ecchymoses, le nombre des hématies est de 5.200.000, le nombre des plaquettes est de 120.000, le temps de saignement de deux minutes, le temps de coagulation de dix minutes. Le caillot est rétractile.

X. — *Mlle R...*, 16 ans (*Observation de TH. DESMONTS*) :

Il s'agit d'une jeune fille ayant des règles pénibles très abondantes durant huit jours.

Cette jeune fille est vue pour la première fois le 15 septembre 1941.

Le nombre des hématies est de 5.040.000.

Le taux de l'hémoglobine de 75 %.

Le traitement suivant est institué : carbonate de fer : 6 gr. par 24 heures; moelle osseuse fraîche et crue : 40 grammes par 24 heures.

En octobre, les règles sont moins pénibles et ne durent que six jours.

En novembre, les règles ne sont plus douloureuses et ne durent plus que cinq jours.

A partir de cette époque, le traitement est irrégulièrement suivi, étant donné les difficultés rencontrées pour se procurer la moelle osseuse nécessaire.

Les résultats sont donc moins nets. Cependant, on constate que les règles sont moins abondantes et moins douloureuses chaque fois que la malade reprend le traitement une ou deux semaines environ avant la date de ses règles.

Nous avons pu observer avec MM. le Docteur TH. DESMONTS et A. BALMES :

XI. — *Une malade de 50 ans* est atteinte de purpura de la ménopause avec gingivorragie, épistaxis, métrorragie et de nombreuses pétéchies sur l'étendue du corps et sur la langue. On a constaté un allongement considérable du temps de saignement (20 minutes) avec une hypoplaquétose de 80.000 plaquettes.

La malade, soumise à une autohémost transfusion médullaire de 20 centimètres cubes, a connu une amélioration et le traitement par l'extrait médullaire sous forme d'extrait injectable correspondant à 1 gramme d'extrait de moelle osseuse a complété l'amélioration, le temps de saignement est passé à 10 minutes, il a donc considérablement diminué. De plus, sous l'action de ce traitement, on n'a plus constaté de nouvelles poussées de pétéchies. Un traitement complémentaire par l'acétate de Testosterone a été suivi d'une guérison passagère du syndrome hémorragique. La malade a quitté l'hôpital le 23 décembre 1943. Le 1^{er} janvier, elle allait beaucoup mieux. Malheureusement, 15 jours après, la malade a fait une nouvelle poussée de pétéchies qui a pu être aussitôt mise en voie d'amélioration par les extraits injectables de moelle osseuse, quand est survenu un grave accident d'hémorragie cérébrale.

III

CONSIDÉRATIONS

SUR LES DIVERSES OBSERVATIONS

Dans la première observation sur l'anémie aplastique, on voit que malgré l'arrêt des hémorragies obtenu par des transfusions médullaires le nombre des globules rouges n'augmente pas, bien que la malade soit soumise à un traitement intense par l'hépatothérapie et par le fer. Quand on associe l'opothérapie médullaire par voie buccale de façon à faire absorber 50 grammes par jour de moelle osseuse fraîche et crue, le nombre des globules rouges augmente progressivement de 750.000 à 1.560.000. Dès qu'on interrompt l'opothérapie médullaire, le nombre des globules rouges décroît. Et si on reprend le traitement par la moelle osseuse, on voit de nouveau augmenter le nombre des hématies malgré qu'on ait cessé l'hépatothérapie et le traitement martial. Un nouvel arrêt de l'opothérapie médullaire est suivi d'une nouvelle baisse du nombre des hématies. Ce n'est que quand le nombre des hématies atteint 5.000.000 que l'on a pu cesser l'opothérapie médullaire. Depuis trois ans, la malade se porte parfaitement bien après le traitement.

On voit donc qu'ici l'opothérapie médullaire a réellement constitué le traitement de choix de cette anémie et que son action a été l'équivalente de celle de l'hépatothérapie dans la maladie de BIERMER.

Dans la deuxième observation d'anémie post-hémorragique, on a pu constater que chez le malade l'opothérapie médullaire a permis d'obtenir une réparation rapide des globules rouges dont le nombre est passé de 1.360.000 à 5.200.000 en un mois. Mais, dans ce cas, l'opothérapie médullaire n'a pas entraîné une ascension parallèle du taux de l'hémoglobine, ainsi, pour ce malade, le traitement martial reste utile.

Dans la troisième observation, du même type d'anémie que la précédente, l'association de l'opothérapie médullaire à l'hépatothérapie a permis d'obtenir, au cours de cette anémie post-hémorragique, particulièrement grave, une reglobulisation très rapide.

Dans la quatrième observation (premier cas de maladie BIERMER), nous voyons que l'association de l'opothérapie médullaire par voie buccale à une hépatothérapie pourtant modérée de 8 centimètres cubes d'hépatol, a permis d'obtenir une reglobulisation rapide de 2.405.000 hématies en une semaine. Après interruption du traitement, le nombre des globules rouges a diminué brusquement et, en reprenant le traitement par l'hépatothérapie diminuée avec des doses bien que plus fortes d'opothérapie médullaire, on n'est pas arrivé à dépasser le nombre de 4.700.000 hématies. Après un arrêt complet de tout traitement et une nouvelle chute du nombre d'hématies, ce n'est qu'à la reprise des deux formes de traitement qu'on atteint rapidement 5.356.000 hématies.

Dans la 5^e observation (2^e cas de maladie de BIERMER), l'association de l'opothérapie médullaire à l'hépatothérapie a, là encore, donné des résultats très intéressants qui permettent de conclure à l'action de régénération active des éléments sanguins puisque le nombre des hématies de 1.520.000 arrive en fin de traitement à 5.560.000. Par contre,

Dans la 6^e observation (3^e cas de maladie de BIERMER), nous voyons que l'opothérapie médullaire isolée, en raison de l'absence de l'hépatothérapie due aux circonstances, est restée sans action et n'a pas empêché la déglobulisation. Le nombre des hématies est passé de 1.192.000 à 1.090.000.

Dans la 7^e observation (4^e cas de maladie de BIERMER) particulièrement intéressante, nous voyons que l'extrait médullaire injectable peut remplacer l'opothérapie médullaire per os dans le traitement associé : extrait de moelle et de foie. Chez ce malade, dès qu'on interrompt l'opothérapie médullaire, la reglobulisation s'arrête et diminue. Le nombre des globules rouges tombe de

2.240.000 le 16 juillet à 2.030.000 le 23 juillet et de 3.300.000 le 4 août à 3.000.000 le 30 août. Dès qu'on reprend l'opothérapie médullaire, la reglobulisation recommence : le nombre des globules rouges passe de 2.030.000 le 23 juillet, à 3.000.000 le 4 août et de 3.000.000 le 30 août à 5.600.000 le 20 septembre.

Cette observation nous montre encore :

1° — Que certaines anémies de BIERMER hépato-résistantes, même avec une hépatothérapie suffisante, guérissent par l'association de l'opothérapie médullaire ;

2° — Que l'extrait médullaire injectable peut remplacer l'opothérapie médullaire par voie buccale à condition que l'administration injectable soit faite à doses suffisantes ;

3° — Qu'en aucun cas, l'opothérapie médullaire ne saurait remplacer l'hépatothérapie dans la maladie de BIERMER ;

4° — Qu'il faut enfin distinguer, du point de vue du traitement, 2 formes de maladie de BIERMER : la forme curable par l'hépatothérapie seule, et celle qui demande l'association avec l'opothérapie médullaire. Cette 2° forme semble actuellement particulièrement fréquente peut-être en raison du régime alimentaire. Et CHEVALLIER a toujours insisté sur la nécessité du régime hypercarné dans le traitement de la maladie de BIERMER.

La 8° observation (5° cas de maladie de BIERMER) confirme les résultats précédents en montrant qu'alors que l'action de l'hépatothérapie isolée ne permettait pas au nombre des globules rouges de dépasser un palier de 3.000.000, l'action des 2 traitements associés : hépatothérapie et moelle osseuse, portait à 4,200.000 le nombre des hématies.

Dans les observations 9, 10 et 11 (3 cas de purpuras), il semble que l'opothérapie médullaire ait une action sur l'hypoplaquétose et sur la tendance hémorragique. Cependant, il faut faire observer que les syndromes hémorragiques peuvent présenter des améliorations spontanées.

L'opothérapie médullaire nous apparaît donc comme un traitement pouvant être employé, selon les indications, à des degrés différents :

a) — *Soit comme un traitement de nécessité* dans les cas où le redressement de l'état anémique ne peut pas être obtenu sans opothérapie-médullaire.

La 1^{re} observation sur l'anémie aplastique nous montre que dans la conduite du traitement, l'opothérapie médullaire tient la première place pour reléguer au second plan l'hépatothérapie et le traitement martial. La 2^e et la 3^e observations nous montrent une amélioration obtenue par l'opothérapie médullaire quel que soit l'adjuvant, à condition que celui-ci soit approprié selon les indications ; le fer, dans le 2^e cas, le foie dans le 3^e.

b) — *Soit comme un traitement d'appoint*, dans des cas où le redressement se fait par d'autres moyens, mais où l'opothérapie médullaire intervient pour rendre le résultat plus rapide ou meilleur.

La maladie de BIERMER, dont le meilleur traitement, jusqu'à ces derniers temps, était surtout constitué par l'hépatothérapie, a pu être mieux combattue par l'appoint des extraits de moelle osseuse.

La série des observations nous permet de constater que, dès l'interruption de l'hépatothérapie, l'amélioration s'arrête, le nombre des hématies subit une nouvelle chute, malgré le maintien de l'opothérapie médullaire.

Nous voyons ici que les extraits de moelle osseuse n'agissent que si on les associe à l'hépatothérapie. Ainsi dans ces formes d'anémie, l'action des extraits de foie tient la première place alors que l'opothérapie médullaire apparaît bien comme le traitement d'appoint.

c) *Soit comme remplissant des indications spéciales* dans certains cas où il n'est besoin que de modifier quelques fonctions particulières de l'hématopoïèse, — soit par exemple pour exercer une influence sur les Plaquettes en particulier, ce qui est de première nécessité dans les syndromes hémorragiques.

Dans les 3 observations des différents purpuras, on assiste à une régénération des Plaquettes puisque aussi bien les manifestations sanguines, — temps de saignement et temps de coagulation — redeviennent normales et le caillot est rétractile.

IV

PATHOGÉNIE

MÉCANISME D'ACTION DE L'OPOTHÉRAPIE MÉDULLAIRE

Le mécanisme d'action de l'opothérapie médullaire n'est pas encore complètement éclairci ; mais l'action obtenue par la moelle osseuse, surtout au cours de l'anémie aplastique et des anémies de Biermer, permet de penser que cette action est due à un facteur antianémique d'origine médullaire, d'autant plus qu'après les essais de moelle ingérable, on a pu retrouver cette action avec l'extrait injectable. TH. DESMONTS, dans une communication récente, s'est efforcé de préciser lui-même le rôle de ce facteur médullaire antianémique.

On peut conclure que dans l'aleucie hémorragique, le facteur médullaire permet à l'érythropoïèse de suivre son cours normal au lieu d'une évolution métaplasique avec prédominance de forme jeune basophile et même de forme plus atypique rappelant les leucoblastes. De plus, sous l'influence de ce facteur, l'anémie rétrocede. Il redresse encore la formule leucocytaire en permettant une maturation normale des granulocytes. Il explique, de plus, l'action de l'opothérapie médullaire dans les purpuras en permettant la maturation des mégacaryocytes et l'augmentation du nombre des plaquettes sanguines.

En tenant compte de l'enchaînement mouvant des différents stades d'anémies, on peut mieux se rendre compte que la trame osseuse médullaire, source vivante du facteur antianémique, apporte un précieux concours de régénération à la fonction d'élaboration sanguine tout entière et dans toute son ampleur ; et ce rôle adjuvant ne se manifeste pas seulement à tel ou tel

stade fixe des divers états sanguins, mais encore agit au cours de leurs évolutions qu'elle sollicite dans un sens favorable. Ainsi cette action bienfaisante ne s'arrête pas à soulager une période qui peut être établie par des signes hématologiques assez tranchés et assez constants pour faire poser un diagnostic avec sûreté, — autrement dit une période identifiable par l'examen du sang, et qui n'a de valeur qu'à un moment précis, — mais le facteur médullaire, par un pouvoir plus étendu, agit à des moments divers qui caractérisent l'évolution des états anémiques. Ce facteur peut exercer son pouvoir sur les diverses fonctions hématologiques dont l'ensemble constitue toute la puissance vivante de l'hématopoïèse. Nous pouvons reconnaître à ce facteur antianémique une action à grande portée et une précieuse souplesse.

Pareillement doué, il frappe la maladie, non plus dans un cas défini par une schématisation parfois trop absolue, mais il déploie son activité au gré des différentes transformations qui sont l'apanage de la nosologie sanguine. Du même coup, il est normal de penser qu'il doit en toute logique les pousser dans la série des échelons qui conduisent à l'amélioration progressive.

C'est ainsi qu'en agissant sur la réaction normoblastique, il fait, d'une anémie orthoplastique, une anémie simple en réduisant cette réaction qui se produit, dans le sang pour le premier état, à une seule réaction normoblastique cantonnée dans la moelle osseuse pour le second état. Ce facteur influe donc sur les deux variétés sanguines qui, dans leur évolution normale, peuvent prendre les deux aspects : les anémies simples devenant orthoplastiques par aggravation et, inversement, celles-ci devenant anémies simples par amélioration.

Poursuivant la série, nous savons que le facteur antianémique continue à se manifester dans les anémies dysplastiques, réalisant la forme cryptogénétique de BIERMER. Et là encore nous sommes sur un autre palier, si nous considérons cet aspect morbide comme une forme aggravée des anémies orthoplastiques. La logique porte à l'admettre ; mais ici la démonstration n'est pas encore faite. Nous savons combien reste encore obscur le début de l'anémie de BIERMER. Ce que nous savons seulement, c'est

qu'elle devient orthoplastique, puis simple au cours de ses rémissions ; mais ici tout de même, dans ses rémissions, elle conserve certains de ses caractères propres, tels l'augmentation de la valeur globulaire et la macrocytose.

Enfin, au sommet de cette progression se place l'anémie aplastique. On sait qu'elle est dépourvue de toute caractéristique ; elle reproduit l'image de l'anémie simple avec une hypoglobulie et une hypochromie extrêmes ; on sait aussi que les lésions médullaires qui l'accompagnent sont des plus variées. C'est par cela même, par cette imprécision dans laquelle elle se maintient, que cette forme anémique groupe bien des éléments des autres états d'anémie se présentant alors comme l'aboutissant de toutes les modalités propres aux diverses anémies. Le résultat de son amélioration sous l'influence des extraits de moelle osseuse permet d'accorder au facteur antianémique un pouvoir très vaste et stimulant les fonctions déficientes aussi variées qu'elles puissent être au cours de cette sorte d'anémie. C'est ici que ce facteur répare la carence des fonctions diversement affaiblies dans cette variété d'anémie, réparation qui s'exerce depuis l'anémie simple par aplasie de la moelle osseuse, soit par cause déglobulisante, soit enfin par suite de l'invasion de la moelle par une hyperplasie autre que l'hyperplasie hémoglobique (myélomatose, lymphocytomatose). Ce même facteur arrive encore à relever l'anémie orthoplastique en supprimant l'épuisement de l'érythropoïèse, et il touche enfin jusqu'à l'anémie dysplastique, où ce facteur met un terme à l'arrêt du processus myéloblastique qui la caractérise.

Nous avons enfin vu ce facteur antianémique combattre les syndromes hémorragiques. Et c'est ici que nous pouvons le voir s'exprimer avec le plus de force et de souplesse puisqu'il intervient dans les cas les plus complexes de la pathologie du sang où les syndromes hématologiques se mélangent et se brouillent, peut-on dire, sur un même malade. On saisit, dans ce cas, parfois mieux encore, le processus évolutif si l'on sait, comme nous avons pu l'observer, que les syndromes hémorragiques recèdent dans leur marche pour présenter des améliorations spontanées. Tout ici concourt mieux que dans les cas d'anémie à l'enchaînement des divers états.

Bien plus encore, le facteur antianémique apparaît comme influant sur une grande latitude d'action si l'on considère que nous pouvons avoir à faire à des maladies « totius cruoris », c'est-à-dire où tous les éléments cellulaires et plasmatiques sont touchés dans l'évolution morbide.

Une atteinte complète de la moelle des os, une myélophtisie totale, intéressant hématies, globules blancs et mégacaryocytes (ceux-ci cellules mères des globulins) entraînera histologiquement des états où le facteur antianémique pourra se montrer efficace tant sur la création d'une anémie aplastique avec leucopénie, lymphocytose et anhématoblastie (aglobulinémie) que physiopathologiquement sur les signes d'une anémie grave arégénérative avec hémorragies spontanées et graves du type purpura.

A priori, il pourrait en être de même sur une myéломatose totale et grave qui pourra provoquer, avec de la myéloleucémie aiguë ou subaiguë, des signes cliniques d'anémie grave et des hémorragies.

Ainsi encore l'action du facteur antianémique arrête les hémorragies du début ou de la fin des anémies pernicieuses du type BIERMER et plus encore du type aplastique. De même, on pourrait préjuger du pouvoir du facteur antianémique sur les faits d'anémie plus ou moins profonde et d'hémorragies (stomatorragie, épistaxis, melœna, etc.) consécutifs à une leucémie aiguë ou même chronique et qui réalisent parfois le tableau symptomatique du purpura infectieux grave. De même les cas d'anémie avec splénomégalie chronique chez lesquels surviennent souvent, à titre terminal, des hémorragies du type purpura. C'est à cause de cette association étroite des divers syndromes sanguins que ce facteur antianémique peut agir largement. Cette association est confirmée par les observations de MARCEL LABBÉ et de LAIGNEI. LAVASTINE (1911), association d'hémophilie, de purpura et d'anémie pernicieuse. De plus, le fait de LENOBLE et de QUELMÉ qui leur a permis d'énoncer : « Leucémies, anémie pernicieuse progressive, hémophilie constituent autant de syndromes qui se relient par une série de chaînons intermédiaires : le purpura myéloïde est un de ces chaînons ».

Nous remarquerons encore que l'action de l'opothérapie médullaire dans les anémies de BIERMER montre que ce facteur est indépendant du facteur hépatique. En effet, l'opothérapie hépatique supprime la mégaloblastose et la mégalocytose ; mais dans la forme où la carence est associée à celle du facteur hépatique, l'association de l'opothérapie médullaire à l'hépatothérapie est nécessaire pour obtenir la reglobulisation.

Enfin, l'action de l'extrait médullaire injectable prouve que ce facteur est thermostable et alcoolorésistant.

V

CONCLUSIONS

L'opothérapie médullaire doit garder sa place dans le traitement des anémies.

a) *Dans les anémies aplastiques et post-hémorragiques*, les extraits injectables de moelle osseuse sont indispensables pour aider la reglobulisation ; mais nous avons vu au cours des observations que le traitement martial et l'hépatothérapie ne sont pas à exclure pour remonter le taux de l'hémoglobine.

b) *Au cours des anémies pernicieuses*, l'association de l'opothérapie médullaire, sous forme d'extraits injectables, à l'hépatothérapie permet d'obtenir des résultats plus rapides de reglobulisation avec des doses moindres d'extraits hépatiques, mais l'hépatothérapie reste le traitement de base de ces anémies.

Le traitement par la moelle osseuse est donc ici l'appoint dans certaines formes hépato-résistantes où l'hépatothérapie seule ne suffit pas pour obtenir la reglobulisation.

c) *Dans l'hémogénie et les purpuras* en particulier, l'opothérapie médullaire permet d'obtenir une augmentation du nombre des plaquettes et de corriger en partie la tendance hémorragique. Cette action de l'opothérapie médullaire est due, comme nous l'avons dit, à un facteur médullaire antianémique qui, en plus de son action hématopoïétique et antihémorragique, aide à la maturation normale des érythroblastes, des granulocytes et des mégacaryocytes. Au cours des leucopénies, elle favorise donc la granulopoïèse. Enfin, l'action de l'opothérapie médullaire ne se fait pas sentir immédiatement comme celle de la transfusion médullaire, mais seulement après trois à cinq jours de traitement.

L'opothérapie médullaire doit constituer le traitement spécifique

des anémies hypoplastiques avec leucopénie et neutropénie, et, en particulier, des anémies post-chrysothérapiques.

De plus, pour être sûr des résultats à obtenir, il faut que les extraits de moelle osseuse proviennent de veaux absolument sains et que la préparation que l'on fait subir aux produits ne les altère pas. C'est ainsi que pendant un certain temps la moelle osseuse per os a paru donner de meilleurs résultats que les extraits injectables ; mais, aujourd'hui, il semble que l'on obtienne d'aussi bonnes améliorations avec la moelle en injection.

La moelle per os présente aussi quelques inconvénients : répugnance des malades qui ne peuvent pas achever le traitement, difficulté pour s'en procurer.

C'est pour cela que les résultats étant équivalents par les deux formes d'administration, il est préférable d'employer les extraits injectables dans les anémies de BIERMER et les hémogénies, à condition d'employer des doses suffisantes, et surtout des extraits frais.

Ainsi, l'opothérapie médullaire mérite de prendre place à côté de l'hépatothérapie, de la levure de bière et du fer, parmi les principaux traitements des anémies.

BIBLIOGRAPHIE

1895. — ALEKSIYEFF VRECH : Saint-Pétersbourg 1057-1091.
1938. — AUBERTIN : *Traitement des anémies graves par le foie*. Bail-
lières 1938.
1895. — BARRS A. : *A case of pernicious anemia in wich arsenical
palsy had been inducad treated by bone marrow*. Brit. Med.
Journ. T. I, p. 358.
1894. — BIGGER : Lancet, 22 septembre.
1894. — BILLING J. S. : *Therapeutic use of extract of bone marrow*. Bull.
Johns Hopkins, T. V.
1934. — BOENA : *Untersuchunger über dein Einfluss von Knochenmark
extract des nomalen une milzoze feeres anf den Hemoglo-
binaufland*. Biochimist Zeitschrift, p. 358.
1905. — BRUNTON : *A case of pernicious anemia showing marked impro-
vement under arsenic and bone marrow*. Lancet, p. 87.
1937. — CHEVALLIER P. : *Cours de la Faculté de Médecine de Paris* (1937).
1938. — COOKE : *Experimental trestment of acute leukemia with marrow
extracts*, Journal of pediatrics, novembre 1938, T. XIII, pages
651-669.
1907. — COURTOIS, SUFFIT & FERRAND : *Anémie pernicieuse à forme icté-
rique. — Amélioration par l'opothérapie médullaire*. Bull. Soc.
Méd. Hôp. de Paris, 3 S. T., p. 24.
1895. — DANILEWSKI B. & SCELENSKI V. : *Über die Bluthilden Eigenscheft
der Moes und Knochenmarks*. Arch. für der gess Physiol., 61,
p. 264.
1944. — DESMONTS TH. : *Le facteur médullaire antianémique*. Société des
Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Langue-
doc méditerranéen, 7 janvier 1944.
1942. — DOUGET-BOUAS Michel : *Thèse de Montpellier 1942. L'opothéra-
pie médullaire dans le traitement des anémies et des syndromes
hémorragiques*.
1940. — DREVERMANN & H. G. GARDNER : *Sculz syndrome granulocyto-
penia with special reference to its treatment with extract of
bone marrow*. Medical Journal Australia, juin 1940.
1895. — DRUMOND W. B. : *A case of pernicious anemia treated with bone
marrow*. Brit. Med. Journ., T. I, p. 1085.

1894. — FRASER T. R. : *Bone marrow in the treatment of pernicious anemia*. Brit. Med. Journ., T. I, p. 117.
1943. — GIACARDY & M. BERTRAND : *Myélose aplasique guérie après traitement par la moelle de veau crue*. — Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen 1943.
1941. — GIRAUD G. & TH. DESMONTS : *L'opothérapie médullaire ; son action antianémique au cours d'une anémie hypoplastique post-chrysothérapique*. — Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, 13 juin 1941. — *Montpellier Médical* 1941, p. 447.
1942. — GIRAUD G. & TH. DESMONTS : *Transfusion médullaire et opothérapie médullaire*. Société d'hématologie 1942, « Le Sang » 1944, N° 4, pp. 246-247.
1942. — GIRAUD G., J.-M. BERT, P. MAS, TH. DESMONTS : *L'association de l'opothérapie médullaire à l'hépatothérapie dans la maladie de Biermer. Son intérêt dans les formes hépato-résistantes*. *Montpellier Médical* 1942, p. 129.
1944. — GIRAUD G., TH. DESMONTS : *Le traitement des anémies par l'opothérapie médullaire*. « La Provence Médicale », mai 1944, pp. 3-7.
1944. — GIRAUD G., TH. DESMONTS, A. VEDEL : *L'association de l'opothérapie médullaire à l'hépatothérapie sous forme d'un extrait injectable au cours d'une forme hépato-résistante de la maladie de Biermer*. — Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, 7 janvier 1944.
1895. — HAMILTON A. : *The use of medullary glycerides in conditions attended by a rarity of the red corpusculs and hemoglobin*. New-York, Med. Journ., p. 44.
1896. — HUNT G. B. : *On some points in pernicious anemia with special reference to treatment with bone marrow*. *Lancet*, T. I., p. 282.
1930. — ISAACS & STURGISS : *JAMA*, août, T. 95, p. 585.
1892. — KAST & RUMPELL : *Knochenmar bei pernicioser anemie*. *Poth. Anat. Tofel Hamb. Strats Kran Vandobeck*, volume 33.
1929. — LAMBIN P. : *Le traitement des syndromes anémiques*. — *Opothérapie médullaire*. — XX^e Congrès français de médecine, pp. 31-34.
1923. — LEAKE G. D. : *The hematopoietic effect of desiccated red bone marrow and spleen in normal humans*. *Jour. of pharm. and exp. Ther.* T. 22.
1923. — LEAKE G. D. : *Bone marrow and spleen in the treatment of anemia*, *n. Journ. of Med. St.* 168.
1923. — LEAKE G. D. : *A preliminary note on use of red bone marrow and spleen in the treatment of anemia*. *Wisconsin Med. Journ.* T. 22, N° 7.
1924. — LEAKE G. D. : *The indication and contraindication for the use of combined spleen and marrow in anemia conditions*. *Wisconsin Med. Journ.* 7, 23.

1894. — MANN J. D. : *Extract of bone marrow in the treatment of anemia.* Lancet, T. I. p. 599.
1937. — MARBERG G. M. & WILES H. O. : *Yellow bone marrow extracted in granulo cytopenia.* — The Journal December II - 1937.
1938. — MARBERG G. M. & WILES H. O. : *Granulo cytopoietic fraction of yellow bone marrow.* — Arch. Int. Med. 61 - 408, mars 1938.
1939. — MARBERG G. M. & WILES H. O. : *Am. Journ. of Med. Assoc.,* 11 décembre 1939, p. 1.965. — Avril 1939, p. 1.257.
1944. — MAROT & Th. DESMONTS : *L'opothérapie médullaire associée à l'hépatothérapie dans une anémie partiellement hépato-résistante.* — Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen. — Mars 1944.
1905. — MENETRIER P., AUBERTIN Ch., BLOCH L. : *Anémie pernicieuse et opothérapie médullaire.* — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 3^e st. 22 - p. 315.
1911. — MONNIER E. : *De l'action expérimentale des organes hématopoïétiques sur les éléments figurés du sang.* — Thèse de Montpellier.
1926. — ONO M. : *An experimental study on the erythropoietic function of the bon marrow.* — Scient. Rep. from the Gow Inst. for. inf. Dis. T. 5.
1930. — PARENTI G. & BARBIERI P. : *Il trattamento dell anemia con gli de costrati de medollo osso.* — Ramena de Clinica ther pia. — T. 49, p. 192-208.
1939. — PETZOLD : *Frankfurt Zeitschrift Path. T. 53, p. 277-288.*
1940. — SAVY : *Traité de thérapeutique clinique, 1940.*
1937. — SHRESTZEN : *Mayen Klin Wochenschrift.* — 17 juillet, p. 1.010-1.012.
1895. — STOCKMANN R. : *Remarks on the nature and treatment of pernicious anemia.* — Brit. Med Journ. T. I, p. 1.083.
1924. — THALHEIMER G. W. — *The use of desicated red bone marrow and spleen in the treatment of anemia.* — J. Of. Lab. and Clin. Med., T. 10.
1937. — VERVLOET : *Nederlan ich Tidochrift voor geneeskrun,* p. 3.840.
1938. — WÆL : *Note de thérapeutique pratique à propos du traitement de 49 typhiques par un mélange de cortex surrénal et de moelle osseuse.* — Marseille Médical, 1939, p. 230-234.
1931. — WATANABE : *T. Jap. Path. Soc.,* p. 302.
1927. — WHIPPLE G. H et ROBSCHKEIT, ROBBINS F S. : *Blood regeneration in severa anemia. - Influence of bone marrow, spleen, brains and pancreas feeding.* — An. Journ. of physiol. T. 80, n° 2.
1894. — XANFORTH : *The clinical history of pernicious anemia.* — Chicago Clin. Revein, p. 80.
1936. — ZICHIS : *Granulopoietic - Fractions of yellow bone marrow.* — Journal of laboratory and clinical medecine, T. 2.



TABLE DES MATIÈRES

I. — Définition	11
Historique	11
II. — Observations	16
Observations de Dixon-Mann	16
Observations de Ralf-Stockman	17
Observations de Barrs	17
A. — Cas concernant les anémies post-hémorra- giques	19
B. — Essai de l'opothérapie médullaire comme traitement de la maladie de Biermer ..	24
C. — Observations de Purpuras	32
Mécanisme d'action de l'opothérapie médullaire	33
III. — Considérations sur les diverses observations	34
IV. — Pathogénie	38
V. — Conclusions	43
BIBLIOGRAPHIE	45

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

TRAITEMENT DE CERTAINS SYNDROMES
ANEMIQVES ET HEMORRAGIQUES PAR
L'OPOTHERAPIE MEDULLAIRE.

par CHARLES ROGER.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 17 Septembre 1944.

Le Professeur,
G. GIRAUD.

Vu :

Montpellier, le 20 Septembre 1944.

Le Doyen,
G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 20 Septembre 1944.

Le Recteur,
SARRAILH.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

